

4. Структура принудительного плавания у животных разных возрастов сохраняется, изменениям подлежат лишь количественные характеристики.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вейн А.М. Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение) / А.М. Вейн. – 3-е издание.: М. – Медицинское информационное агентство. – 208с.
2. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов / С.Н. Мосолов. – СПб.: Мед.информ.агентство, 1995. – 565с.
3. Обоснованное применение антидепрессантов: технический обзор данных, подготовленный рабочей группой CINP: пер. с англ. / под. ред. Т. Багай, Х. Грунце, Н. Сарториус. – СПб., 2006. – 174 с.
4. Benes B., Benesova O., Frankova S., Tikal K. Behavioural and biochemical characteristics of rats genetically selected for high and low activity and defecation rates.// 2nd Intern. Congress of C. I. A. N. S. Prague, Abstracts. – 1975. – V. 1. – P.249-253.
5. Горелова Э.В. Особенности динамики некоторых компонентов зоосоциального поведения крыс в зависимости от характера пространственно-моторной асимметрии // Ученые записки ТНУ. – 2002. – Т.14 (53). – № 2В. – С.87-91.
6. Fibiger H.C. Neurobiology of depression: focus on dopamine // Depression and Mania: From Neurobiology to Treatment. – N.Y.: Raven Press, 1995. – 216p.
7. Калуев А.В. Стресс, тревожность и поведение: актуальные проблемы моделирования тревожного поведения у животных / А.В.Калуев. – К.: CSF, 1998. – 98с.
8. Жуков Д.А. Психогенетика стресса. Поведенческие и эндокринные корреляты генетических детерминант стресс-реактивности при неконтролируемой ситуации / Д.А.Жуков. – СПб., 1997. – 176 с.

УДК 591.473: 577.175.5

### МОДУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ТЕСТОСТЕРОНА НА ПРОЯВЛЕНИЕ ЭФФЕКТОВ ДЕКСАМЕТАЗОНА НА НЕРВНО-МЫШЕЧНУЮ ПЕРЕДАЧУ У БЕЛЫХ КРЫС

*Е.А. Кочерова, А.А. Куценко, В.В. Труш*

*Резюме.* В экспериментах на молодых белых крысах-самках установлено, что стероидный анаболик тестостерон модулирует характер влияния дексаметазона на состояние синаптической передачи в скелетной мышце. Тестостерон, применяемый совместно с дексаметазоном, обусловил более продолжительное сохранение облегчения синаптической передачи, по сравнению с изолированным применением дексаметазона, предотвратил снижение скорости нервно-мышечной передачи и уменьшение ее надежности, вызванное изолированным хроническим применением дексаметазона.

*Ключевые слова:* дексаметазон, тестостерон, нервно-мышечная передача.

**Введение.** Известно, что первопричиной многих функциональных и метаболических расстройств в скелетной мускулатуре, вызванных хроническим введением в организм глюкокортикоидов, является их катаболический эффект на миогенные белки, который обуславливает развитие очаговых деструктивных изменений мышечных волокон, особенно гликолитического типа [1, 2, 3, 4, 5]. Исходя из этого, некоторые авторы [4, 6, 7] высказывают предположение, согласно которому средства и факторы, стимулирующие анаболизм или затормаживающие катаболизм белков в мышечной ткани, возможно, окажутся способными несколько сглаживать негативные эффекты глюкокортикоидов на скелетную мышечную ткань. В качестве таких средств рассматриваются стероидные и нестероидные анаболические препараты [8]. Вместе с тем, литературные данные относительно эффективности анаболиков в динамике развития стероидной миопатии весьма противоречивы. В частности, требует дальнейшего изучения характер влияния андрогенов на проявление эффектов глюкокортикоидов на скелетные мышцы в связи со специфическим влиянием андрогенных анаболиков и глюкокортикоидов на мышцы разного типа и функциональной специализации [9].

В связи с отмеченным целью настоящей работы явилось исследование состояния

синаптической передачи в скелетной мышце белых крыс при длительном введении терапевтических доз дексаметазона, применяемого изолированно и в сочетании с введением терапевтических доз тестостерон-пропионата. При этом в качестве экспериментальных животных были выбраны особи женского пола в связи с большей чувствительностью их скелетных мышц к катаболическому действию глюкокортикоидов, по сравнению с особями мужского пола [2], а в качестве объекта исследования – передняя большеберцовая мышца, относящаяся, как и большинство мышц млекопитающих к смешанному типу, но с преобладанием быстрых мышечных волокон [10], характеризующихся более высокой, по сравнению с медленными, чувствительностью к глюкокортикоидам [3, 5, 11].

**Материалы и методы исследования.** Эксперименты проводились на 130 молодых (2-4-х месячных) белых крысах, первоначально разделенных на 3 группы. Животные первой группы (n=10) служили контролем. У животных второй группы (n=60) воспроизводили гиперкортицизм различной длительности путем хронического введения дексаметазона в терапевтической дозе (0,25 мг/кг, внутривенно, через день) на протяжении от 10 до 60 дней. Животные третьей группы (n=60) подвергались комбинированному применению терапевтических доз дексаметазона (0,25 мг/кг, внутривенно, через день) и тестостерон-пропионата в (0,6 мг/кг, в виде масляной эмульсии, подкожно, через день) на протяжении от 10 до 60 дней. Таким образом, в пределах опытных групп животных в последующем было выделено по 6 подгрупп (n=10 в каждой подгруппе), каждая из которых получила разное количество инъекций дексаметазона (5, 10 и т.д. вплоть до 30 инъекций), применяемых изолированно (в случае второй группы) или сочетаемых с введением тестостерона (от 5 до 30 инъекций, в случае третьей группы).

По окончании срока введения дексаметазона, применяемого изолированно или в сочетании с тестостероном, на наркотизированных животных (тиопентал натрия, 100 мг/кг) проводили острый опыт, в котором на основании электромиограммы определяли длительность латентного периода вызванного возбуждения мышцы (М-ответа) до ее работы (исходную) и после ритмической работы в диапазоне частот от 8 до 100 Гц с внешней нагрузкой в 20 г. При каждой частоте электрического раздражения нерва мышца работала в течение 7 секунд, после чего следовал 1-минутный отдых и дальнейшая работа мышцы при следующей частоте раздражения нерва. Электрический ответ мышцы вызывали путем электрического раздражения малоберцового нерва пороговыми импульсами длительностью в 0,15 мс с частотой 4 Гц. Для усиления биопотенциалов мышцы применялся дифференциальный электрометрический усилитель с режекторным гираторным фильтром (50 Гц), соединенный с цифровым интерфейсом и компьютером.

Экспериментальные данные обрабатывались с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. На всех этапах эксперимента придерживались требований "Общие этические принципы экспериментов на животных". Эвтаназию животных по окончании острого опыта проводили путем введения смертельной дозы тиопентала натрия.

**Результаты исследований и их обсуждение.** Сравнительный анализ изменения латентного периода М-ответа передней большеберцовой мышцы крыс, подвергавшихся хроническому введению терапевтических доз дексаметазона, применяемого изолированно и в комплексе с тестостерон-пропионатом, показывает, что стероидный анаболик модулирует некоторые эффекты дексаметазона на состояние синаптической передачи. Так, в случае изолированного хронического применения дексаметазона латентный период вызванного возбуждения мышцы до ее работы (исходный) и после длительной работы в диапазоне разных частот (от 8 до 100 Гц), претерпевает неоднозначные изменения по мере увеличения количества инъекций гормона (табл.). В

частности, после 5-ти инъекций синтетического глюкокортикоида исходный латентный период М-ответа мышцы укорачивается по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), а после длительной работы мышцы, подобно таковому у интактных животных, – не изменяется относительно исходного значения, в связи с чем остается укороченным по сравнению с соответствующим значением контроля ( $p < 0,05$ ). После 10-ти инъекций дексаметазона исходный латентный период М-ответа возвращается к контрольному уровню, но при этом после длительной работы мышцы – удлиняется и превышает значение контроля ( $p < 0,05$ , см. табл.). Спустя 15-25 инъекций дексаметазона исходный латентный период вызванного возбуждения мышцы превышает уровень контроля ( $p < 0,05$ ) и удлиняется после длительной работы мышцы ( $p < 0,05$ ). Спустя 30 инъекций дексаметазона исходный латентный период возбуждения мышцы возвращается к контрольному уровню, но после длительной работы мышцы – удлиняется относительно исходного значения ( $p < 0,05$ ) и превышает латентный период М-ответа мышцы интактных животных ( $p < 0,05$ ).

В случае сочетанного применения дексаметазона с тестостероном латентный период М-ответа мышцы спустя 5 инъекций пары стероидных гормонов укорачивается относительно контрольного уровня ( $p < 0,05$ , см. табл.) и остается укороченным и у животных, получивших 10-15 инъекций дексаметазона, сочетаемых с тестостероном. После 20-30-ти инъекций дексаметазона в комплексе с тестостероном латентный период вызванного возбуждения мышцы не претерпевает существенных изменений относительно контрольного уровня (см. табл.). Продолжительная работа мышцы (в частотном режиме 8-100 Гц) не оказывает влияния на длительность латентного периода М-ответа мышцы животных, получивших от 5-ти до 30-ти инъекций дексаметазона с тестостероном, что характерно и для интактных крыс (см. табл.).

Таблица 1

Средние значения ( $\bar{X} \pm m$ ) латентного периода М-ответа передней большеберцовой мышцы интактных крыс, животных, получивших от 5 до 30 инъекций дексаметазона (Д), применяемого изолированно или в комплексе с тестостерон-пропионатом (Т)

Группа животных	Латентный период возбуждения мышцы, мс	
	исходный	после работы мышцы
Контроль	2,3±0,10	2,3±0,11
5 инъекций Д	1,9±0,10*	1,9±0,11*
10 инъекций Д	2,2±0,12	2,7±0,12* <sup>θ</sup>
15 инъекций Д	2,7±0,11*	3,1±0,13* <sup>θ</sup>
20 инъекций Д	2,7±0,11*	3,1±0,15* <sup>θ</sup>
25 инъекций Д	2,6±0,10*	3,2±0,18* <sup>θ</sup>
30 инъекций Д	2,3±0,07	2,7±0,08* <sup>θ</sup>
5 инъекций Д + 5 инъекций Т	1,8±0,04*	2,0±0,11*
10 инъекций Д + 10 инъекций Т	1,9±0,06*	2,0±0,07*
15 инъекций Д + 15 инъекций Т	1,9±0,07*	2,0±0,09*
20 инъекций Д + 20 инъекций Т	2,3±0,06	2,3±0,09
25 инъекций Д + 25 инъекций Т	2,1±0,09	2,3±0,09
30 инъекций Д + 30 инъекций Т	2,2±0,10	2,3±0,10

\* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) относительно соответствующих значений контрольной группы;  $\theta$  – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ) относительно исходного значения латентного возбуждения мышцы соответствующей группы

Укорочение латентного периода возбуждения передней большеберцовой мышцы, имеющее место спустя 5 инъекций дексаметазона при изолированном его применении, и спустя 5-15 инъекций дексаметазона в комплексе с тестостероном, свидетельствует в

пользу облегчения нервно-мышечной передачи. В качестве возможных причин облегчения синаптической передачи под влиянием естественных или синтетических глюкокортикоидов могут служить полученные в исследованиях других авторов факты относительно усиления выделения ацетилхолина из пресинаптических окончаний нервно-мышечных синапсов, возникающего в результате ослабления пресинаптического тормозного действия АТФ [12], улучшения условий ресинтеза медиатора по причине усиления обратного захвата холина терминалями двигательных нервных волокон [13], или возможного увеличения амплитуды миниатюрных потенциалов концевой пластинки, наблюдаемого некоторыми специалистами [12] в условиях *in vitro*.

Как показывают результаты наших исследований, при изолированном применении дексаметазона его облегчающий эффект на синаптическую передачу наблюдается только спустя 5 инъекций, тогда как после 15-25-ти инъекций, напротив, имеет место удлинение исходного латентного периода М-ответа мышцы относительно контроля, а спустя 10-30 инъекций – удлинение латентного периода возбуждения после длительной работы мышцы относительно исходного уровня, свидетельствующее в пользу снижения надежности нервно-мышечной передачи.

Ухудшение надежности нервно-мышечной передачи после длительной работы мышцы может быть связано с уменьшением запасов готового к высвобождению ацетилхолина или снижением чувствительности холинорецепторов к ацетилхолину и является следствием постепенно развивающегося утомления синапса [14]. В связи с тем, что у контрольных крыс работа мышцы такой же длительности, что и у животных, получивших от 10 до 30 инъекций дексаметазона, не вызывает удлинения латентного периода возбуждения мышцы относительно исходного уровня, можно констатировать, что главным фактором, обусловившим уменьшение надежности синаптической передачи после работы синапса, а значит и более раннее, по сравнению с контрольными животными, развитие процессов утомления в нем, служит хроническое введение дексаметазона. И, действительно, в литературе имеются сообщения [2, 11, 15], согласно которым дексаметазон или естественные глюкокортикоиды в случае длительного введения в организм приводят к нарушению условий синтеза и ресинтеза медиатора в мотонейронах, вызывают десенситизацию холинорецепторов или понижение возбудимости внесинаптической мембраны мышечных волокон в результате стойкой ее деполяризации. Вместе с тем, все отмеченные эффекты длительно вводимых глюкокортикоидов должны сказываться не только на латентном периоде возбуждения мышцы после длительной работы синапса (т.е. обуславливать не только более ранние процессы его утомления), но и на исходной скорости синаптической передачи. Как показали результаты наших исследований, спустя 10 инъекций дексаметазона в случае изолированного его применения первоначальное облегчение нервно-мышечной передачи, имеющее место после 5 инъекций гормона, проходит, и исходный латентный период возбуждения мышцы нормализуется, но при этом уже наблюдается уменьшение надежности нервно-мышечной передачи (удлинение латентного периода возбуждения после длительной работы мышцы). Спустя 15-25 инъекций дексаметазона при изолированном его применении отмечаются уже не только признаки снижения надежности синаптической передачи после работы мышцы, но и удлинение исходного латентного периода возбуждения мышцы, свидетельствующее в пользу усиления изменений в синапсе, вызванных длительным введением дексаметазона. В качестве причин замедления синаптической передачи, наблюдаемого нами спустя 15-25 инъекций дексаметазона при изолированном его применении могут служить не только морфо-функциональные нарушения в самом синапсе, но и возможные дистрофические изменения мышечных волокон, затрагивающие области концевых пластинок [2, 16].

Вместе с тем, спустя 30 инъекций дексаметазона при изолированном его

применении, несмотря на то, что надежность нервно-мышечной передачи остается сниженной, исходный латентный период возбуждения мышцы возвращается к контрольному уровню. Возможной причиной нормализации исходного латентного периода М-ответа мышцы после 30-ти инъекций дексаметазона, вводимых на протяжении 2-ух месячного периода, может служить постепенная адаптация животного организма в целом и нервно-мышечного аппарата в частности, к хроническому введению глюкокортикоидов, обусловленная постепенным усилением метаболизма глюкокортикоидов в печени и периферических тканях и десенситизацией глюкокортикоидных рецепторов в органах-мишенях.

Совместное применение дексаметазона с тестостероном сопровождается несколько иным, по сравнению с изолированным применением дексаметазона, характером изменения состояния синаптической передачи. Как уже было отмечено ранее, спустя 5-15 инъекций комбинации дексаметазона с тестостероном наблюдается укорочение латентного периода возбуждения мышцы, свидетельствующее в пользу облегчающего эффекта данной гормональной пары на нервно-мышечную передачу. Причем, облегчающий эффект на синаптическую передачу может оказывать как дексаметазон, так и тестостерон [17]. Вместе с тем, тот факт, что ускорение латентного периода возбуждения мышцы в случае комплексного применения дексаметазона с тестостероном сохраняется не только после 5-ти инъекций дексаметазона, что имеет место при изолированном его применении, но и после 10-15-ти инъекций, может быть обусловлен либо облегчающим действием тестостерона, либо даже совместным облегчающим действием дексаметазона с тестостероном на синаптическую передачу. Вполне вероятно, что тестостерон может оказывать даже потенцирующее действие на проявление эффекта дексаметазона на скорость синаптической передачи в начале периода их введения в организм и перmissive действие на эффект дексаметазона на более поздних этапах введения этих гормонов. В связи с этим в случае совместного применения дексаметазона с тестостероном облегчающее синаптическую передачу действие дексаметазона может проявляться дольше под действием тестостерона, чем при изолированном применении дексаметазона. Кроме того, как было отмечено ранее, при совместном применении дексаметазона с тестостероном не наблюдается уменьшения надежности синаптической передачи, которое характерно для изолированного применения дексаметазона (спустя 10-30 его инъекций).

Таким образом, тестостерон, применяемый совместно с дексаметазоном, обуславливает более продолжительное сохранение облегчения синаптической передачи, по сравнению с изолированным применением дексаметазона, а также отсутствие изменений в надежности синаптической передачи, тогда как при изолированном применении дексаметазона надежность нервно-мышечной передачи уменьшается уже спустя 10 его инъекций и остается сниженной на протяжении всего периода введения глюкокортикоида.

**Выводы.** Тестостерон, применяемый совместно с дексаметазоном, обуславливает более продолжительное сохранение облегчения синаптической передачи (спустя 5-15 инъекций стероидных гормонов), по сравнению с изолированным применением дексаметазона (только после 5-ти его инъекций), предотвращает снижение скорости нервно-мышечной передачи (имевшее место после 15-25-ти инъекций дексаметазона) и уменьшение ее надежности (характерное после 10-30-ти инъекций дексаметазона).

Учитывая экспериментально доказанную способность стероидного анаболика тестостерона, действующего геномным путем, сглаживать некоторые негативные эффекты дексаметазона на состояние синаптической передачи, перспективами дальнейших исследований послужит изучение модулирующего влияния физиологических доз L-тироксина, также оказывающих анаболическое действие на нервно-мышечную систему геномным путем, на проявление эффектов глюкокортикоидов на скелетную мышцу.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вебер В. Р. Клиническая фармакология / В. Р. Вебер. – М.: Медицина, 448 с.
2. Темин П.А. Стероидные миопатии: Обзор / П.А. Темин, О.И. Герасимова // Журн. невропат. и психиат. им. С.С. Корсакова. – 1980. – №11. – С. 1734-1737.
4. Bowes S.B. Effect of corticosterone on protein degradation in isolated rat soleus and extensor digitorum longus muscles / S.B. Bowes, N.C. Jackson, D. Papachristodoulou et al. // J. Endocrinol. – 1996. – №3. – P. 501-507.
5. Cheema I.R. Comparison of the effect of acute and chronic glucocorticoid excess on protein synthesis in rat skeletal muscles of different fibre composition / I.R. Cheema, A.M. Wadley, V. Prospere // Biomed. Lett. – 1994. – №196. – P. 303-310.
6. Savary I., Debras E., Dardevet D. et al. Effect of glucocorticoid excess on skeletal muscle and heart protein synthesis in adult and old rats / I. Savary, E. Debras, D. Dardevet [et al.] // Brit. J. Nutr. – 1998. – №3. – P. 297-304.
7. Kaasik P. The mechanism of action of glucocorticoids in the rat skeletal muscle / P. Kaasik, T. Seene, M. Umnova et al. // Balt. J. Lab. Anim. Sci. – 2000. – №3-4. – P. 185-193.
8. Southorn B.G. Inhibitors of phospholipase A2 block the stimulation of protein synthesis by insulin in L6 myoblasts / B.G. Southorn, R.M. Palmer // Biochem. J. – 1990. – Vol. 270, №3. – P. 737-739.
9. Теппермен Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы: пер. с англ. / Дж. Теппермен, Х. Теппермен. – М.: Мир, 1989. – 656 с.
10. Дзамуков Р.А. Ответ скелетных мышц на анаболический стероид индивидуален и не зависит от режима двигательной активности / Р.А. Дзамуков, В.В. Валиуллин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – №8. – С. 406-408.
11. Яковлев Н.Н. Обзор: функциональная и метаболическая дифференциация волокон скелетных мышц / Н.Н. Яковлев, Т.Н. Макарова // Физиологический журнал СССР им И.М. Сеченова. – 1980. – №8. – С. 1129-1144.
12. Riso E.M. The effect of glucocorticoid myopathy, unloading and reloading on the skeletal muscle contractile apparatus and extracellular matrix / E.M. Riso // Dis. PhD of Exercise and Sport Sci.: 10.12.07. – Tartu, Estonia, 2007. – 114 p.
13. Гиниатуллин А.Р. Влияние гидрокортизона на модулирующие эффекты пуринов в нервно-мышечном соединении / А.Р. Гиниатуллин, С.Н. Гришин, Р.А. Гиниатуллин // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, №10. – С. 1293-1299.
14. Bouzat C. Assigning function to residues in the acetylcholine receptor channel region / C. Bouzat, F.J. Barrantes // Mol. Membr. Biol. – 1997. – №14. – P. 167-177.
15. Мак-Комас А.Дж. Скелетные мышцы (строение и функции) / А.Дж. Мак-Комас. – К.: Олимпийская литература, 2001. – 406 с.
16. Giniatullin R. Desensitization of nicotinic ach receptors: shaping cholinergic signaling / R. Giniatullin, A. Nistri, J. L. Yakel // Trends in Neurosciences. – 2005. – V. 28, № 7. – P. 371-378.
17. Агафонов Б.В. Мышечные поражения при гиперкортицизме / Б.В. Агафонов, А.П. Калинин, В.П. Можеренков // Казанский медицинский журнал. – 1984. – №5. – С. 377-379.
18. Долженко А.Т. Реактивность нервно-мышечных синапсов к курарепоподобным веществам в условиях измененного гормонального баланса / А.Т. Долженко / Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Донецк, 1966. – 15 с.

УДК 537.6

## СПИНОВЫЙ ТРАНСПОРТ ПРИ ПРЫЖКОВОМ МЕХАНИЗМЕ ПРОВОДИМОСТИ В ФЕРРОМАГНИТНОМ МАНГАНИТЕ $La_{0.6}Sr_{0.3}Mn_{1.1}O_3$

Н.А. Леденёв, А.В. Пащенко, В.П. Пащенко, Ю.Ф. Ревенко

*Резюме.* С целью выяснения влияния дефектности структуры на эффекты переноса, вызванные спин-поляризованным электронным транспортом, при помощи рентгеноструктурного, резистивного, магниторезистивного и магнитного методов исследована магниторезистивная керамика  $La_{0.6}Sr_{0.3}Mn_{1.1}O_3$ . В результате анализа экспериментальных данных определены фазовый состав, параметры и дефектность кристаллической решетки. Установлен поляронный механизм переноса заряда. Показано, что ниже температуры Кюри в магнитоупорядоченном состоянии перенос заряда трансформируется в спиновый транспорт. Определены частота перескока  $\nu$  и энергия активации  $E_a$  для адиабатического и неадиабатического процессов. Предложен метод определения энергии слабого антиферромагнитного (АФМ) обмена между ионами марганца на соседних узлах из анализа температурных зависимостей удельного сопротивления  $\rho(T)$  для неадиабатического предела.

*Ключевые слова:* магниторезистивный эффект, удельное сопротивление, энергия активации.

**Введение.** Повышенный интерес к редкоземельным (РЗ) манганитоперовскитам обусловлен дискуссионностью природы колоссального магниторезистивного (МР)